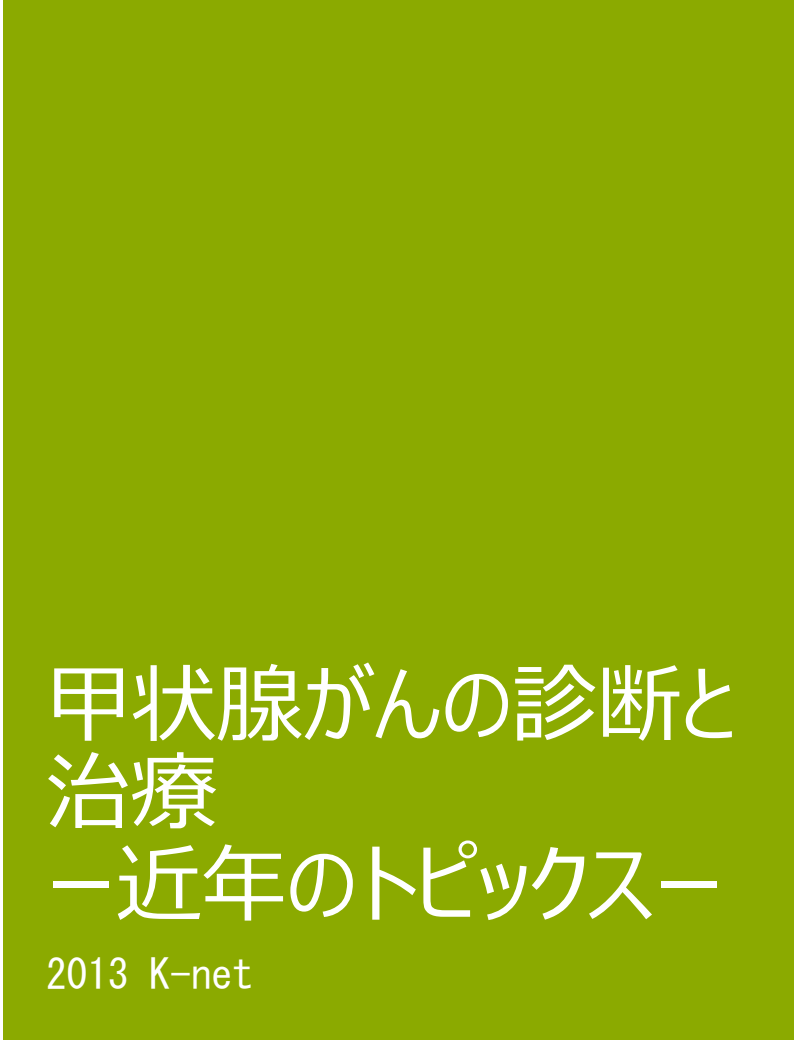




甲状腺がんの診断と 治療 ー近年のトピックスー

2013 K-net



誰でしょう？

©

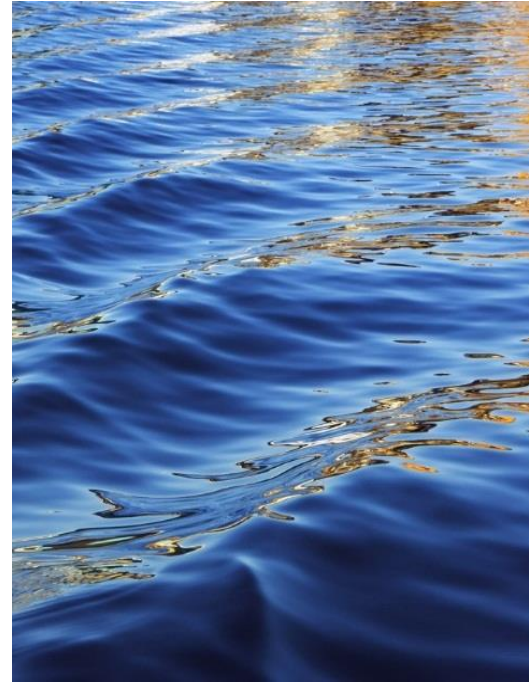


橋本策（はかる）

1912年 30歳で橋本病を発表



Introduction

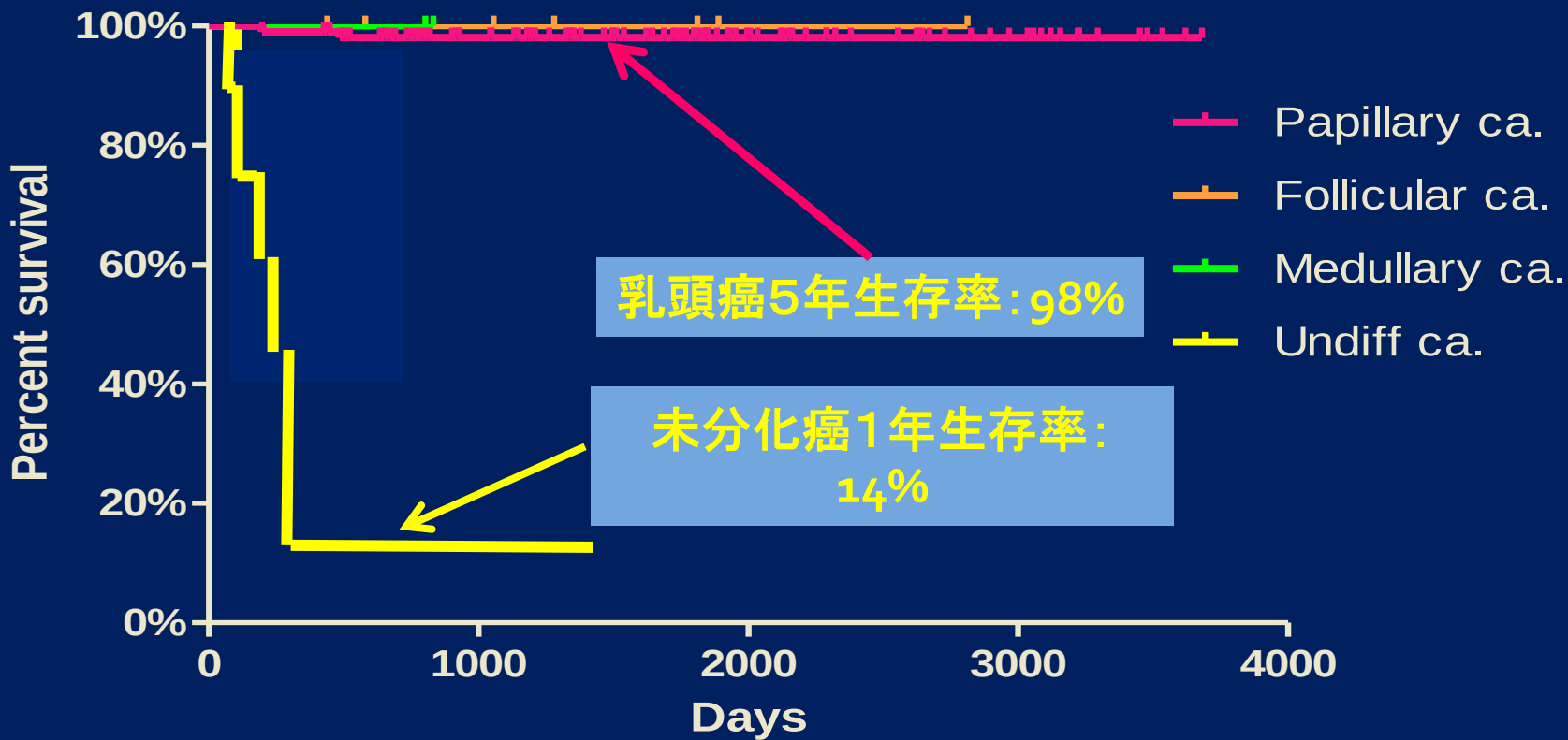


甲状腺癌の組織分類

甲状腺悪性腫瘍の組織分類

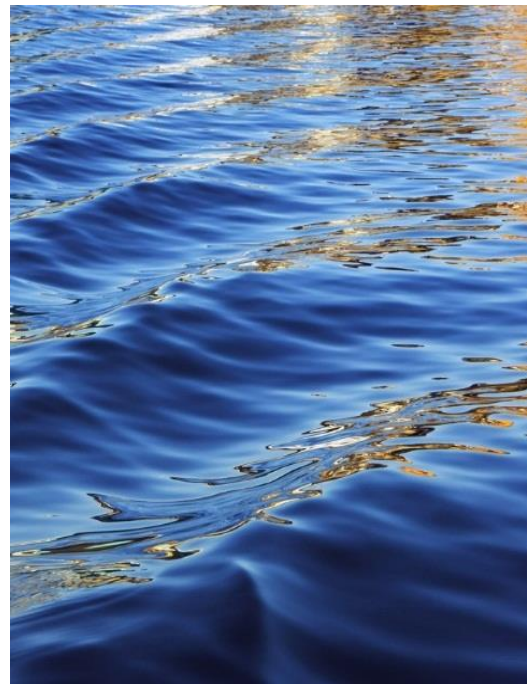
乳頭癌	Papillary carcinoma
濾胞癌	Follicular carcinoma
低分化癌	Poorly differentiated carcinoma
髄様癌	Medullary carcinoma
未分化癌	Undifferentiated carcinoma
悪性リンパ腫	Malignant lymphoma
その他	

Survival of Thyroid Carcinoma: Survival proportions



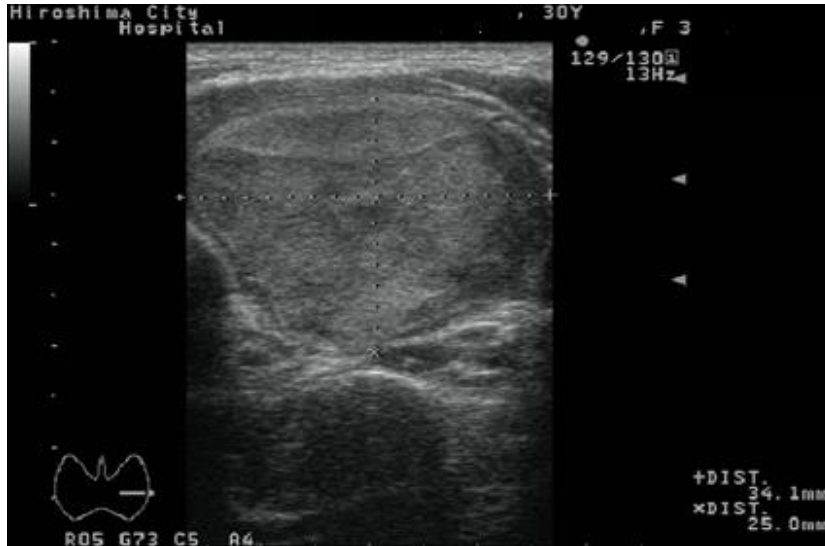
n=351 広島市民病院

甲状腺滤泡癌



甲状腺濾胞癌

軸位面



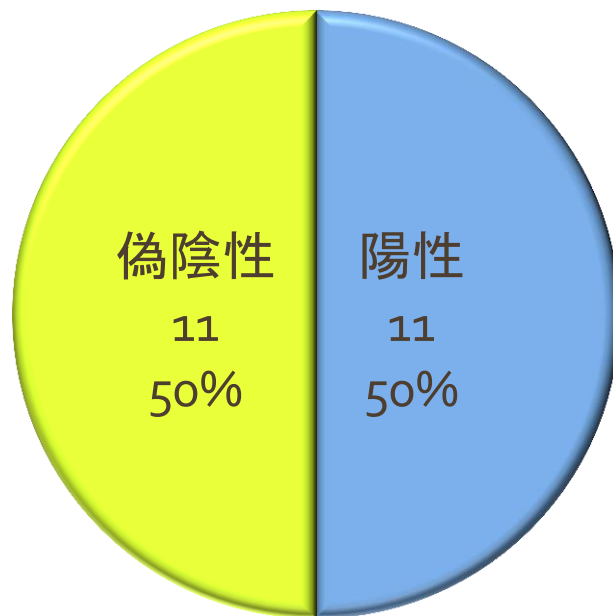
矢状面



術前針生検では濾胞病変, follicular lesionで良悪性鑑別困難
サイズが大きいため手術。 病理結果は濾胞癌 微少浸潤型

濾胞癌は術前生検・細胞診で診断できたか

手術病理で濾胞癌と判明した例の
術前生検・細胞診結果

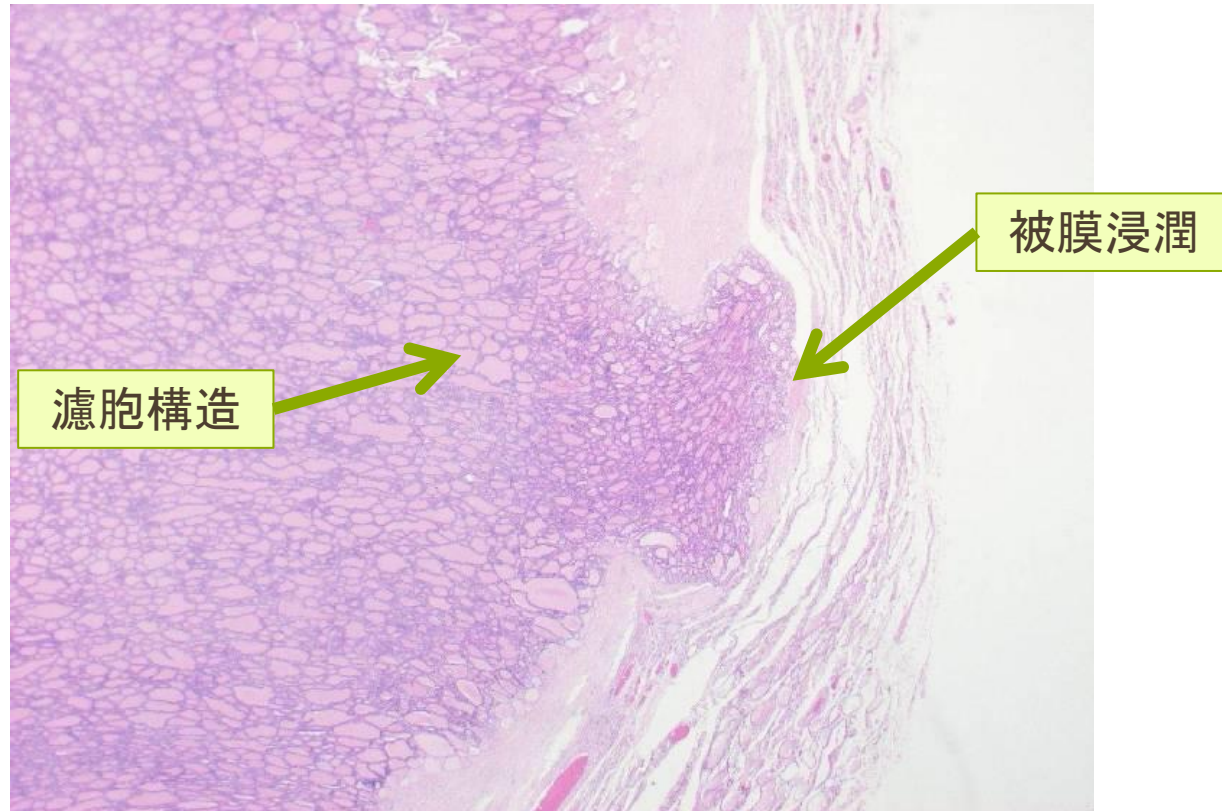


2004年～2011年

濾胞癌の診断基準

- 濾胞癌の病理：乳頭癌に認められる特徴的な核所見は見られない。悪性基準は腫瘍細胞の被膜浸潤、脈管浸潤、あるいは甲状腺外への転移のいずれかを組織学的に確認すること。
- 術前の針生検では判定不可能なことが多い。

微小浸潤型濾胞癌 ©



甲状腺分化癌の術後再発部位

	乳頭癌 (n=5,871)	濾胞癌 (n=334)
甲状腺	8.0%	2.8%
リンパ節	73.9%	27.8%
その他局所再発	6.7%	11.1%
肺	17.7%	52.8%
骨	4.8%	44.4%
脳	2.4%	2.8%
その他	0.2%	2.8%

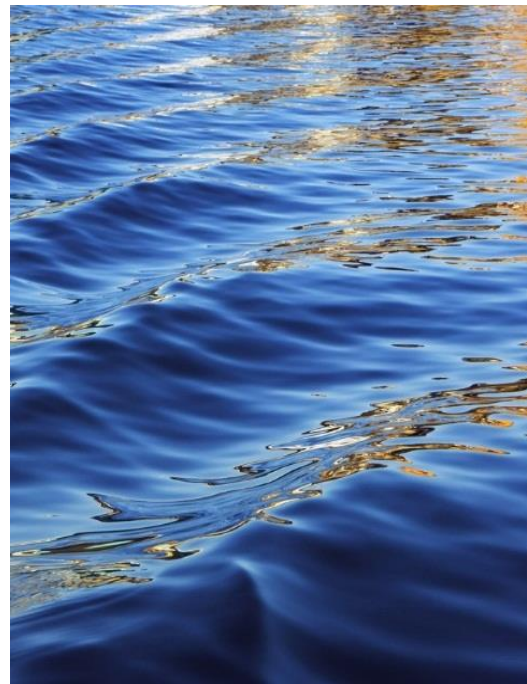
藪田智範、2009

濾胞癌について

- 現時点でも術前診断は困難である。
- 濾胞性腫瘍を認めたときに継時的に経過観察をおこない、腫瘍増大などの所見が認められたときには、手術治療を検討する、といった対策が現実的である。



甲状腺低分化癌



甲状腺低分化癌　－新しい疾患概念－

甲状腺悪性腫瘍の組織分類

乳頭癌	Papillary carcinoma
濾胞癌	Follicular carcinoma
低分化癌	Poorly differentiated carcinoma
未分化癌	Undifferentiated carcinoma
髄様癌	Medullary carcinoma
悪性リンパ腫	Malignant lymphoma
その他	

甲状腺低分化癌とは

濾胞上皮由来悪性腫瘍

良好



予後



不良

分化癌

乳頭癌

濾胞癌

低分化癌

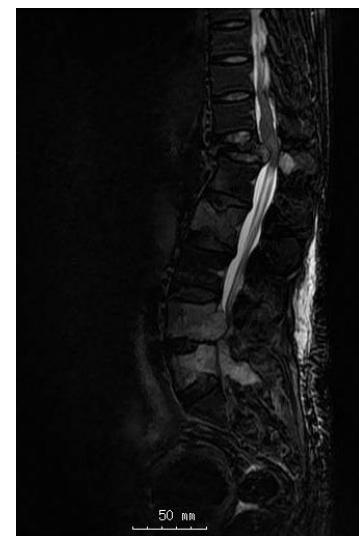
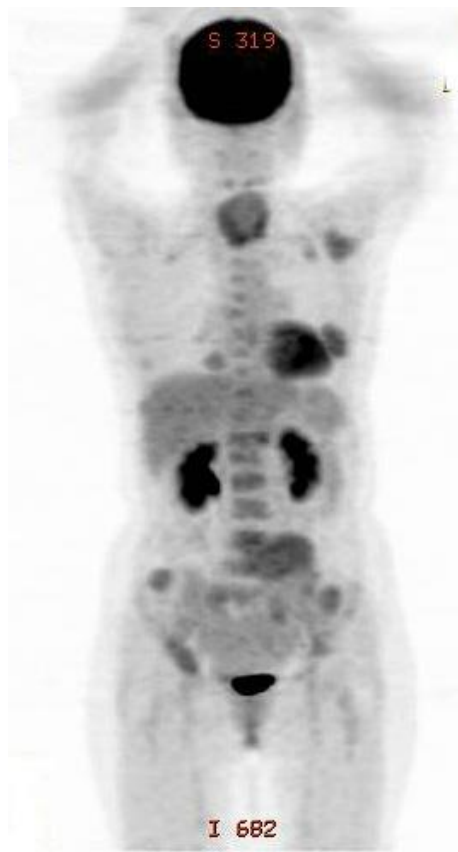
充実性、索状などの低分化成分をもつもの

未分化癌

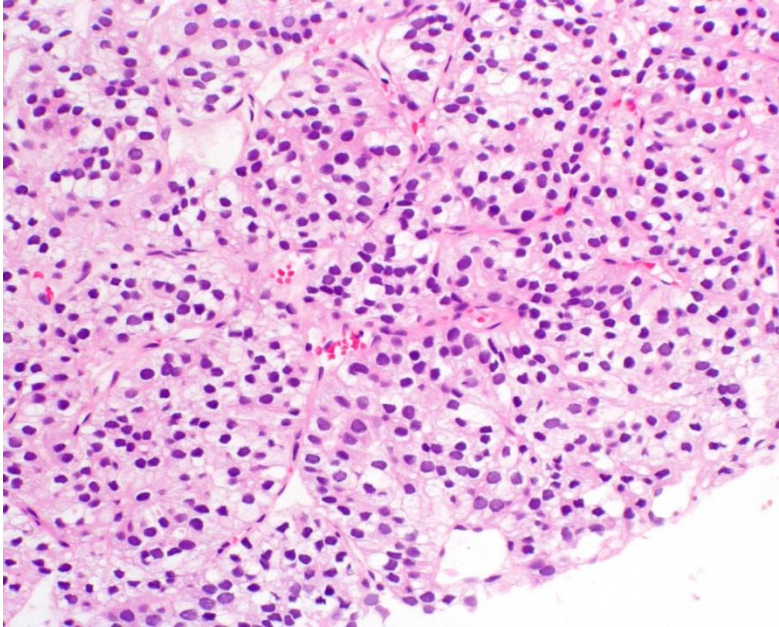
甲状腺低分化癌症例

- 54歳女性
- 既往：30年前に甲状腺腫大で他院にて2回穿刺細胞診を施行。異常なしといわれたため放置。
- 半年前からの腰痛と左膝下のしびれあり。
- MRIで多発骨腫瘍を指摘。

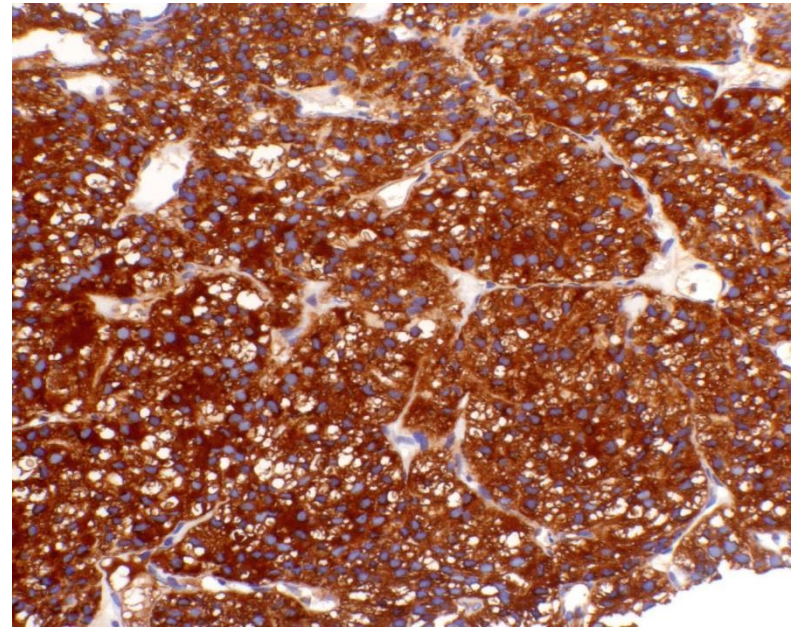
PET, 椎骨MRI



腰椎 骨転移の病理組織

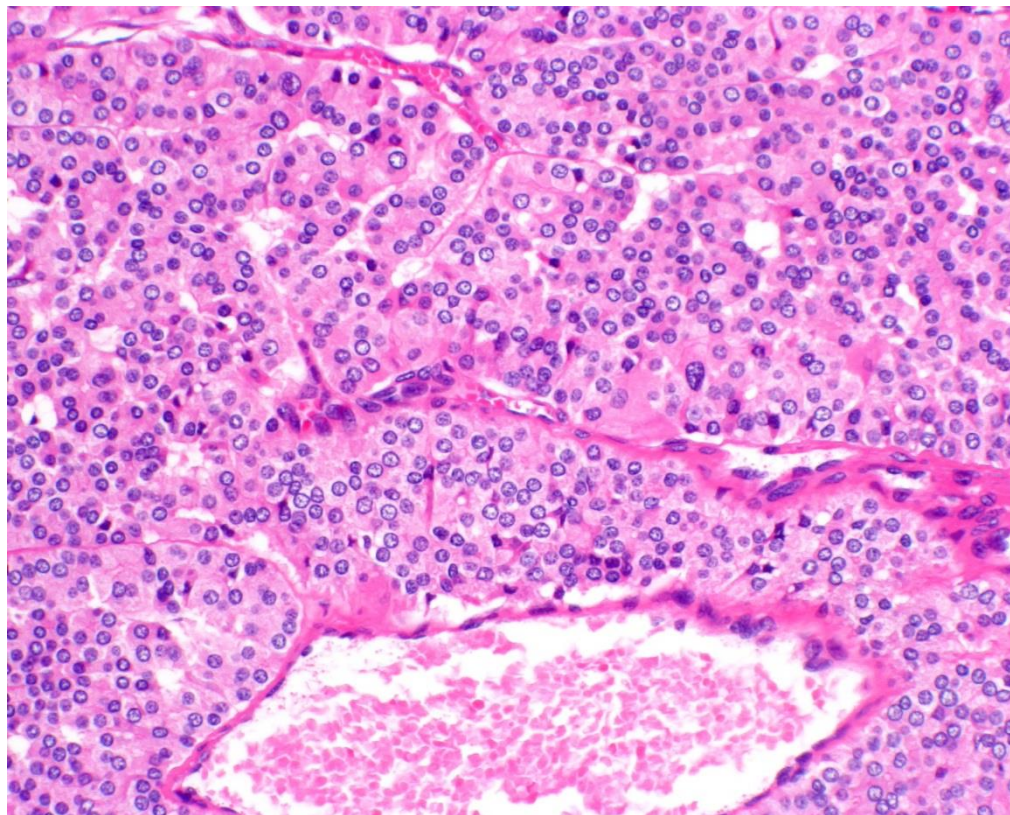


HE染色



サイログロブリン免疫染色

甲状腺低分化癌（甲状腺組織）



甲状腺髓様癌



甲状腺髄様癌とRET遺伝子

- 本邦での甲状腺悪性腫瘍における髄様癌は1.3%程度
- うち 1 / 3 ~ 1 / 4 が遺伝性 (MEN2A, MEN2B, FMTC)
- 遺伝性髄様癌の98%にRET遺伝子の変異がみつき、散発性の髄様癌でも7%に変異が見つかる
- RET遺伝子の変異コドンの部位によってリスクレベルが分けられている◎
- RET遺伝子検査は髄様癌の臨床で欠かすことができない検査であるが、本邦ではまだ保険収載されていない。

RET遺伝子変異によるリスク管理

不良



予後



良好

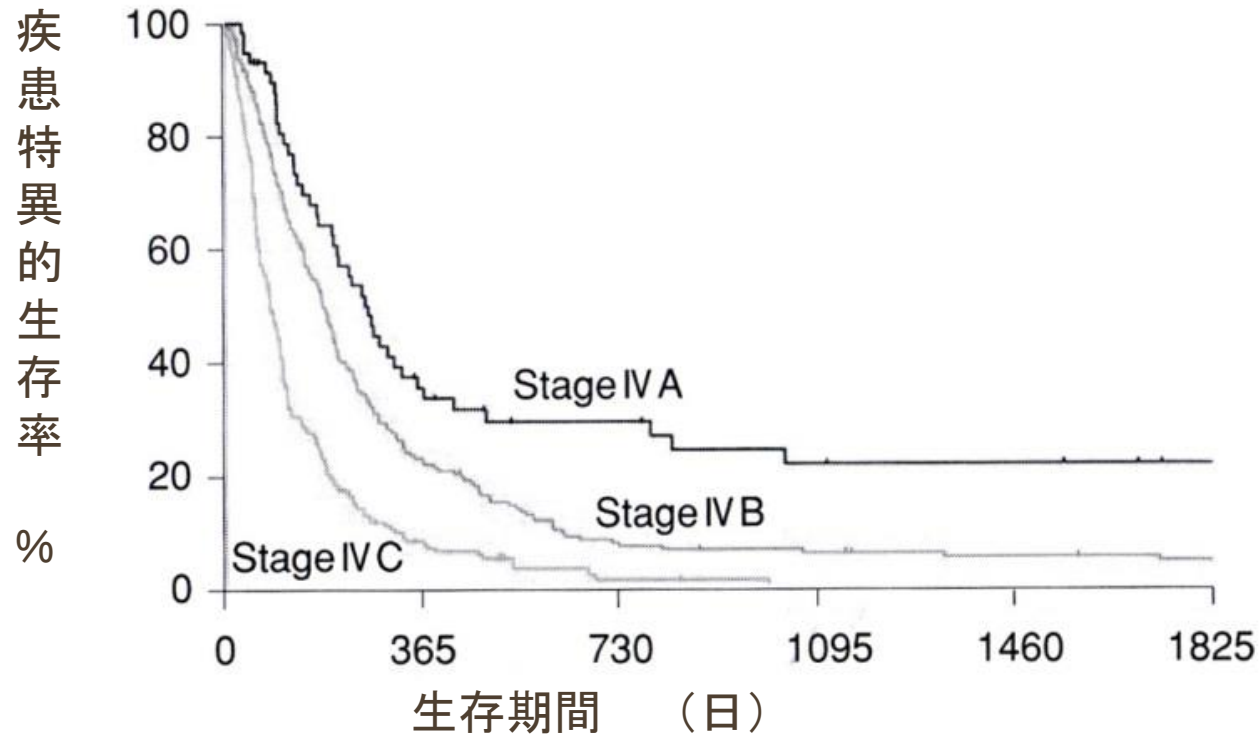
リスクレベル	エクソン	コドン	臨床病型
D	16	918	MEN ₂ B
C	11	634	MEN ₂ A
B	10	609	MEN ₂ A/FMTC
B	10	611	MEN ₂ A/FMTC
B	10	618	MEN ₂ A/FMTC
B	10	620	MEN ₂ A/FMTC
B	11	630	MEN ₂ A/FMTC
A	13	768	FMTC
A	14	804	FMTC
A	15	891	FMTC

FMTC:家族性甲状腺髄様癌



未分化癌の治療

甲状腺未分化癌の生存曲線



杉谷巖, 2011

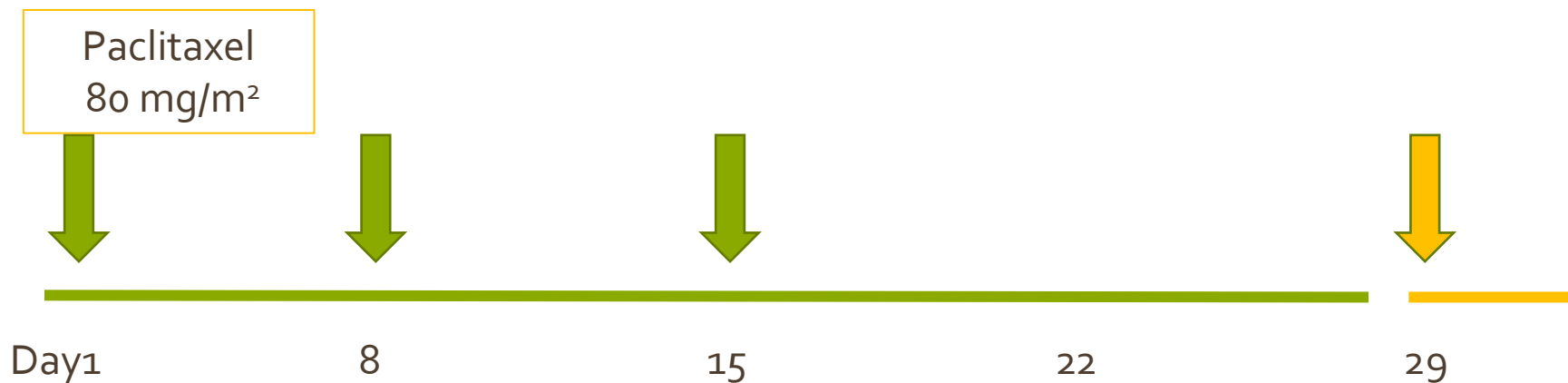
甲状腺未分化癌コンソーシアムの検討 による予後増悪因子

- 70歳以上の高齢
- 1か月以内の急性増悪症状
- 白血球増多 $> 10,000 /\text{mm}^3$
- 腫瘍径 $\geq 5 \text{ cm}$
- 遠隔転移あり

654例の検討 杉谷巖, 2011

未分化癌に対する weekly-paclitaxel療法

- 4週間（28日）を1クールとして繰り返す



©

他の抗がん剤治療と比較すると、奏効率、副作用の忍容性ともにやや良い結果が報告されている。

ただし、長期生存が得られている症例は、その後外科治療と放射線治療の併用が可能であったものである。

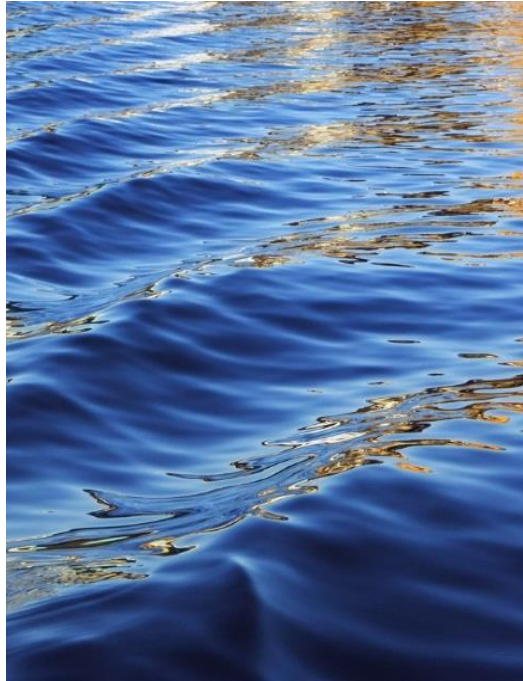
甲状腺未分化癌に対するCA₄P療法

- CA₄P (combretastatin) : 新生血管内皮に毒性を持ち、抗悪性腫瘍効果をもつアルカロイド。
- 80例の甲状腺未分化癌
- 手術施行後に ①weekly-paclitaxel のみ施行群と ②weekly-paclitaxel および14日毎のCA₄P投与群に割り付け
- ①群 : 中央生存期間 4.0ヶ月 1年生存率 7.7%
- ②群 : 中央生存期間 8.2ヶ月 1年生存率 33.3%

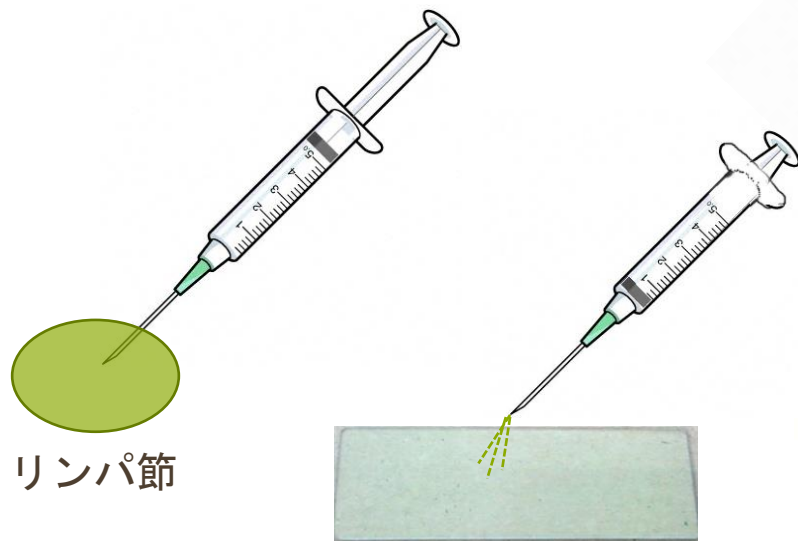
(Sosa JA, 2012)



分化癌頸部リンパ節 転移の診断 —Tg-FNA—



リンパ節穿刺液の washout によるTg値測定

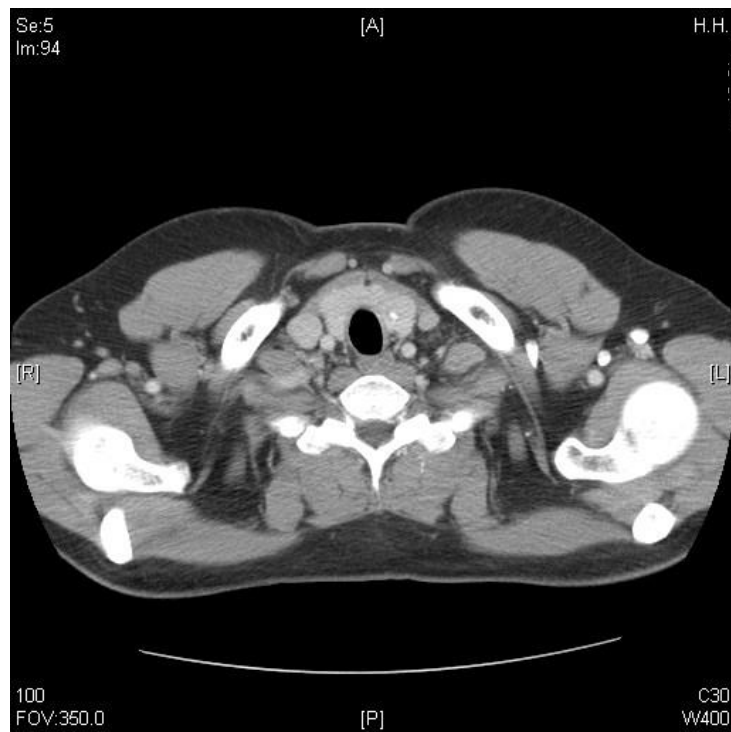


- リンパ節を22G針で穿刺吸引
- スライドグラス上に内容を射出し、細胞診
- 1mlの生食にてwashoutし、内容をサイログロブリン検査へ提出
- Cut-off値 1.0 ng/ml
 - (JH Moon, 2013)

リンパ節穿刺Tgによる診断例

- 36歳男性
- 10年近く前から左頸部の腫脹に気づいていた。近医よりエコー異常で紹介。
- 初診時 甲状腺の砂粒状石灰化と両側頸部の嚢胞性腫瘍を累々と認めた。

造影CT

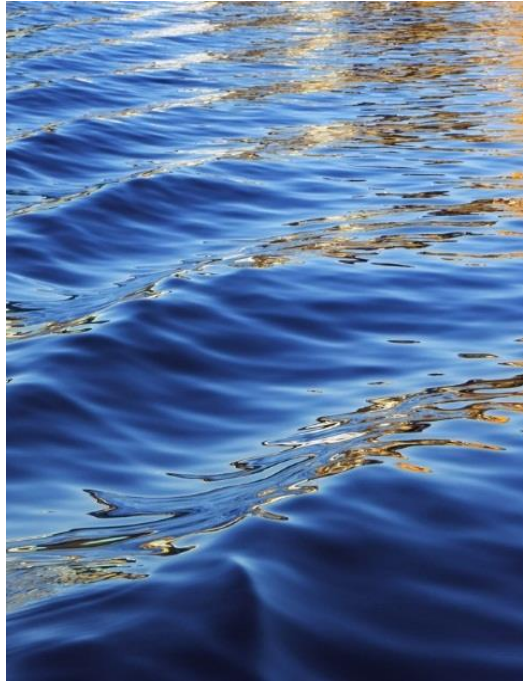


細胞診検査結果

- 穿刺細胞診を施行するが
 - 頸部：変性細胞が少数みられるのみで判定不能
 - 甲状腺：泡沫細胞を背景に異型に乏しい濾胞上皮
- 再度頸部の嚢胞からTg-FNAを施行
 - 左腫瘍 Tg>1,000 ng/ml 抗Tg 46 IU/ml
 - 右腫瘍 Tg: 3.6 ng/ml



当科における、甲状腺 腫瘍術前後の検査・ 管理



当科で初診時に施行している検査

- 甲状腺エコー検査

- 腫瘍性疾患の有無、性状、甲状腺の血流、腫瘍の血流

- 甲状腺関連検血 ©

- TSH, freeT3, freeT4,
サイログロブリン(Tg)
抗サイログロブリン抗体 抗TPO抗体

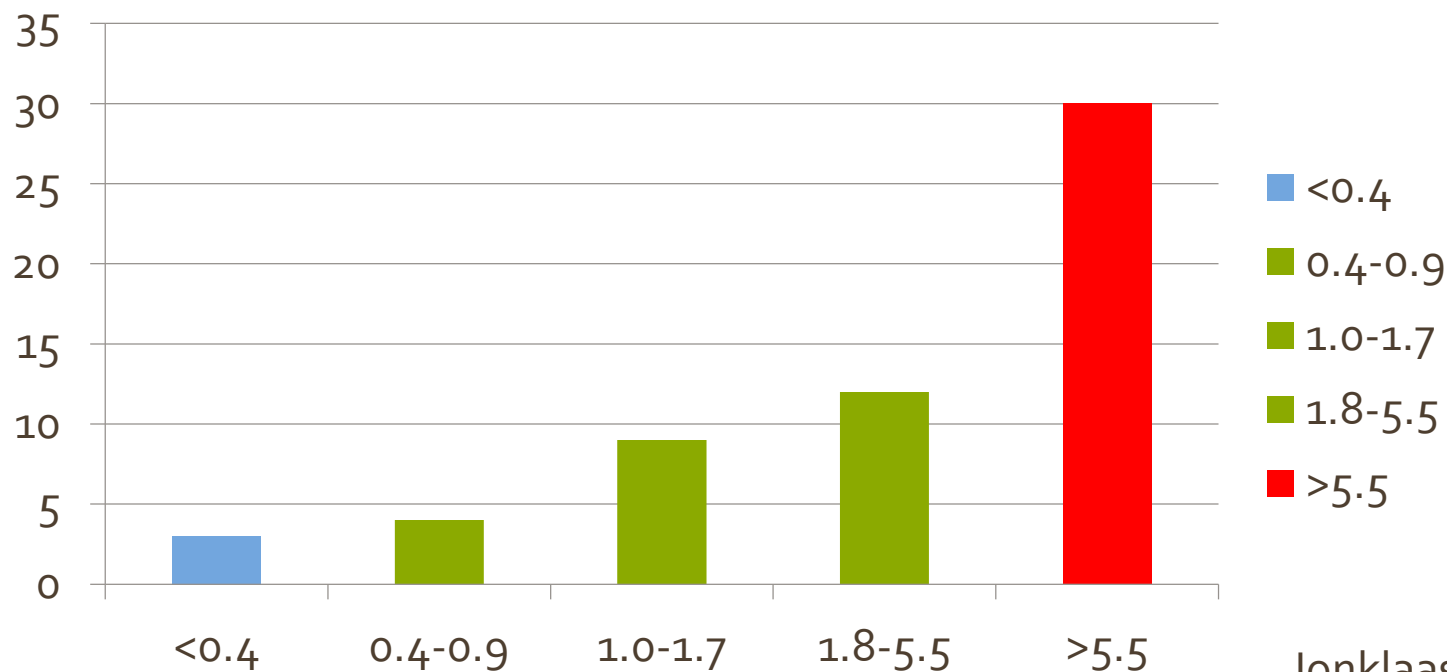
甲状腺機能について

橋本病の有無

- →サイロイドテスト、マイクロゾームテストは
行わなくなっている

TSHと甲状腺癌の頻度

血清TSH濃度 (ml/L)



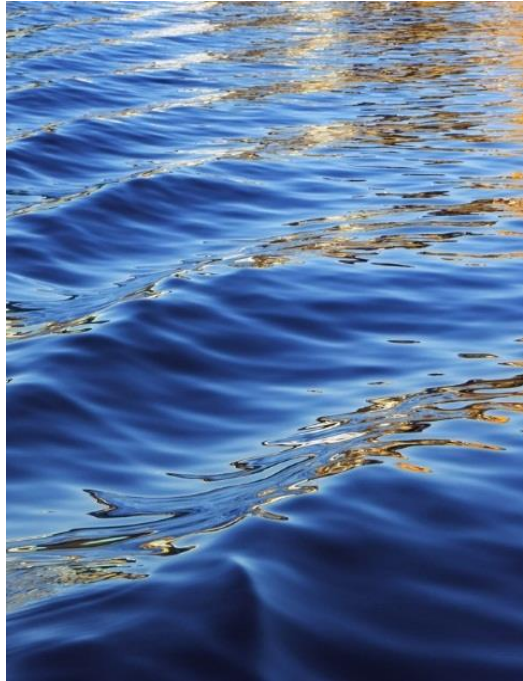
Jonklaas J, 2006

甲状腺分化癌術後の管理

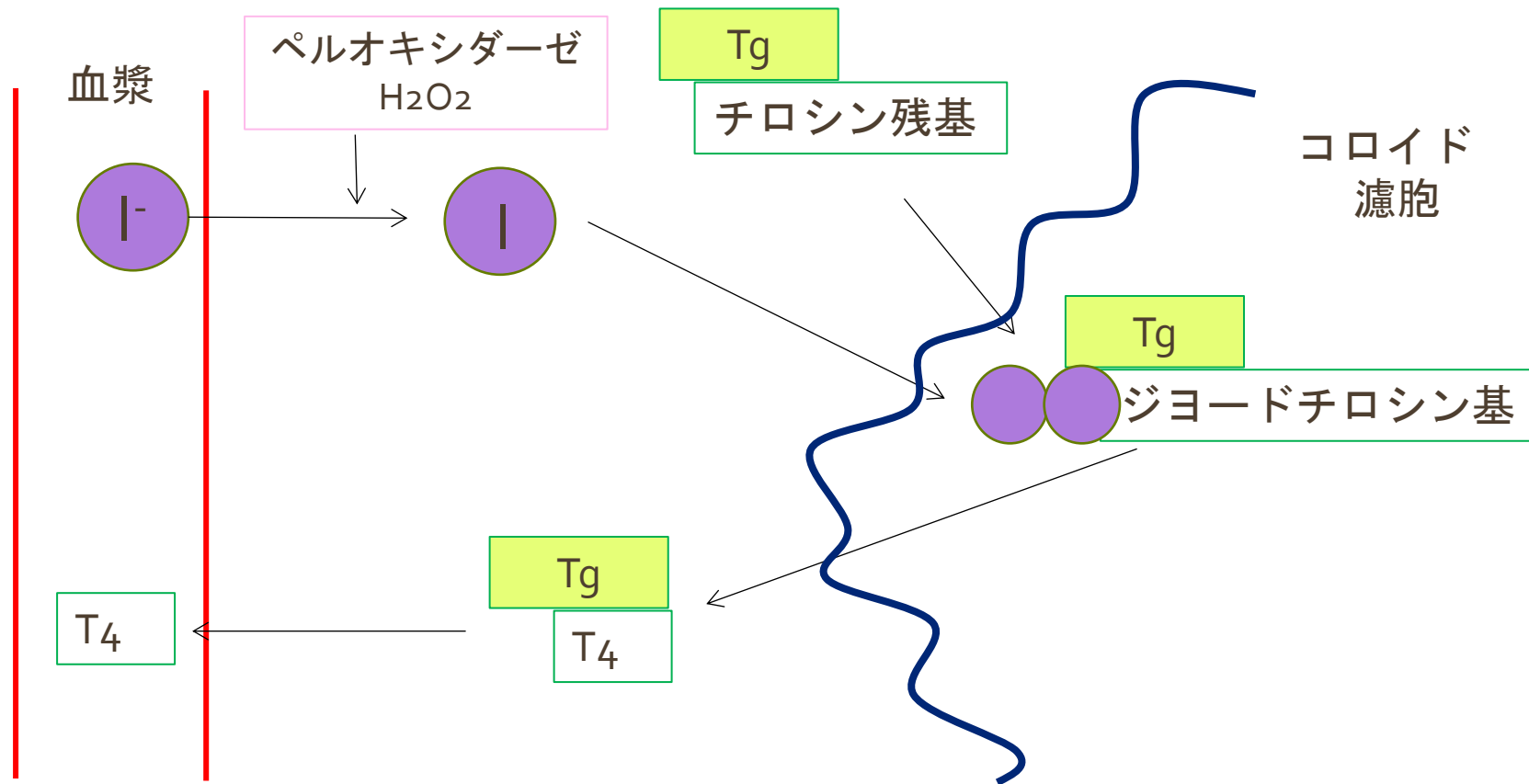
- 甲状腺摘出術クリニカルパス
 - 甲状腺全摘出の場合8日間入院
 - 甲状腺葉峡切除の場合6日間入院
- 退院後1週間目に再診察（触診, CBC, 血清Ca, Alb, 甲状腺機能）
- 3週間～1か月 病理結果説明、TSH, fT3, fT4, Tg, TgAb
 - TgAb（サイログロブリン抗体）が陽性の場合見かけ上Tgが低値となるので全摘例でもTgが腫瘍マーカーに使えない。
- 半年 頸部エコー TSH, fT3, fT4, Tg, TgAb



甲状腺悪性腫瘍の 腫瘍マーカー



サイログロブリン (Tg)



腫瘍マーカーとしてのTg

- Tgは分化癌の重要な腫瘍マーカーである。
- 腫瘍量とTgは ほぼ比例する。
- 甲状腺全摘後のTg値は $<1.0 \mu\text{g/dl}$ に低下する
- 全摘後にTgが基準値以上に上昇する場合は正常甲状腺あるいは腫瘍が残存していることを示唆する。
- 全摘術後のTgダブリングタイムが短いほど予後が悪い。
- 葉峡切除後のTgは解釈が難しいが、術後にTgが徐々に増加する場合は再発を疑い画像診断を行う。

その他の甲状腺悪性腫瘍腫瘍マーカー

• カルシトニン

- カルシウム代謝調節ホルモン。血中カルシウムの低下に関与。
- 甲状腺傍濾胞細胞（C細胞）から産生される。
- 髄様癌（C細胞由来）の腫瘍マーカー
- ペンタガストリン、カルシウム負荷によるカルシトニン刺激試験で血中カルシトニン濃度が数倍以上上昇すれば陽性。
- 早期髄様癌、手術後の遺残・再発に診断価値がある。

• CEA

- 髄様癌で上昇することが多い
- 大腸癌、肺癌、乳癌など他の上皮系腫瘍でも上昇することから特異性は低い。髄様癌でCEAが急速に上昇する場合は予後が悪いことが分かっている。

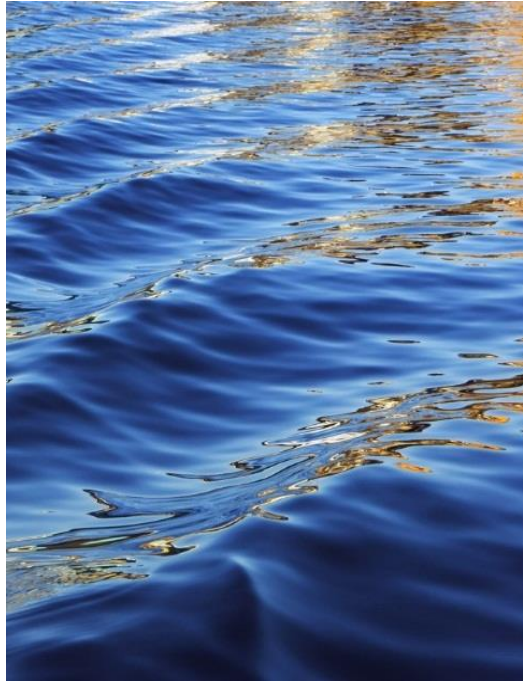
• CA19-9

- 分化癌が未分化転化をする際に高値を示す。未分化癌転化の指標

• Ogawa O, 2005



甲状腺癌の分子標的療法

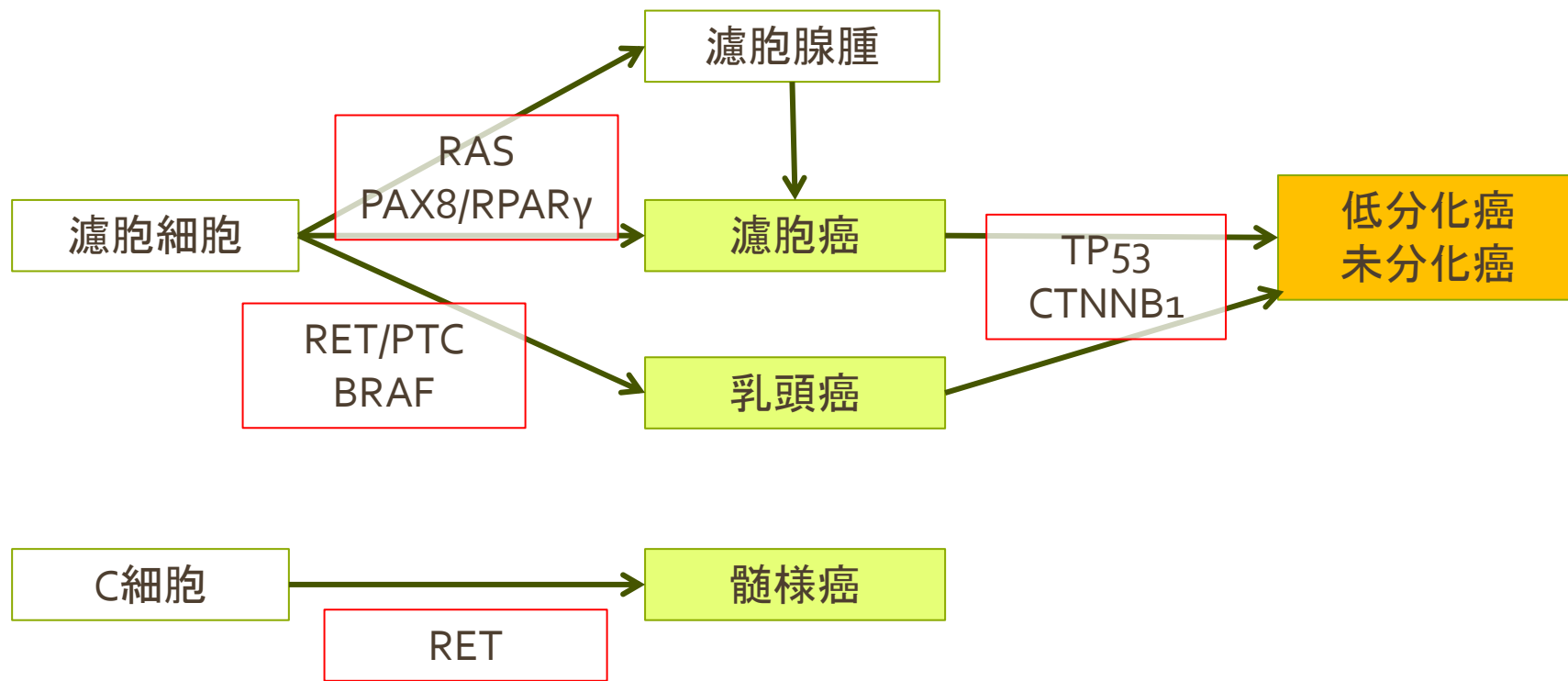


これまでの術後療法

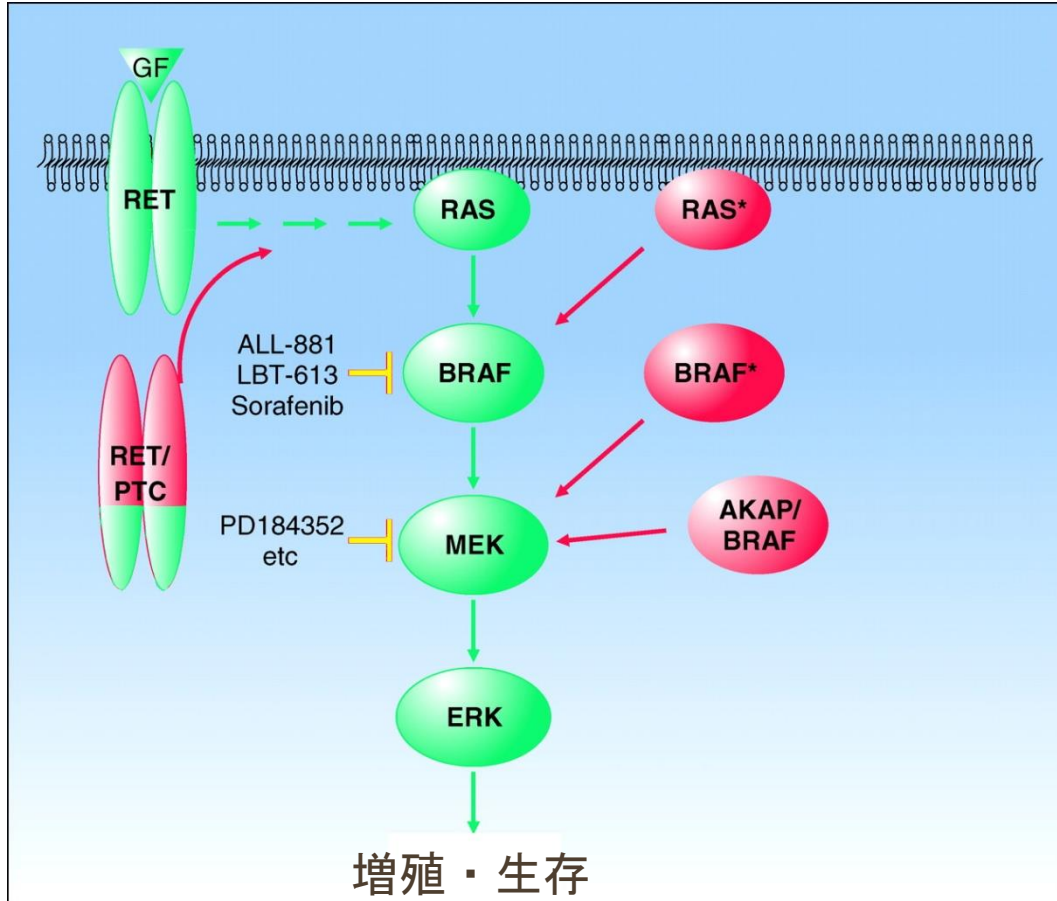
- 乳頭癌は一般に予後良好である。しかし、低分化成分をもった乳頭癌を代表とした高危険度群は遠隔転移や強い局所浸潤などを特徴とし、10年疾患特異的生存率70%と予後不良である。
(Sugitani I, 2004)
- 従来、手術療法に加えて、放射性ヨード内服療法（RAI）、TSH抑制療法などが行われてきた。

高危険度群は高齢者に多く分化度が低いこともあり、腫瘍細胞のTSH-レセプターや、NIS（ヨード取り込みの促進）の発現低下が認められることから、TSH抑制やRAIによる治療に抵抗性を示すことが多い。

甲状腺の癌化に関する遺伝子変異



甲状腺癌 MAPK pathway



● 変異遺伝子

● 正常遺伝子

← 持續的刺激

薬物による 阻害

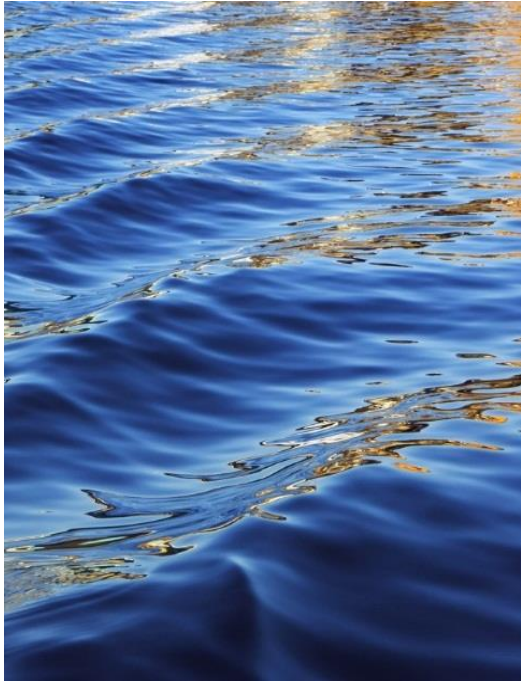
Chiloeches A, 2006から改変

分化癌に対する分子標的治療

	標的分子	PR率	6ヶ月以上サイズ 不変率
sorafenib	VEGFR,RET,BRAF	15-25	36-56
axitinib	VEGFR,KIT,PDGFR	31	38
motesanib	VEGFR,RET,KIT	14	35
sunitinib	VEGFR,RET,KIT	13	68

髄様癌に対する分子標的治療

	標的分子	PR率	6ヶ月以上サイズ 不変率
vandetanib	VEGFR,RET,EGFR	33	53
sorafenib	VEGFR,RET.BRAF	40	
axitinib	VEGFR,KIT,PDGFR	18	27
XL-184	VEGFR,RET,MET	44	53



新しい甲状腺癌手術

一般的な進行甲状腺癌に対する 甲状腺全摘出+左外側区域郭清術



ハーモニックスカルペルを用いた無結紮手術

ハーモニック focus: 甲状腺手術に特化したハンドピース



ハーモニックフォーカスの先端



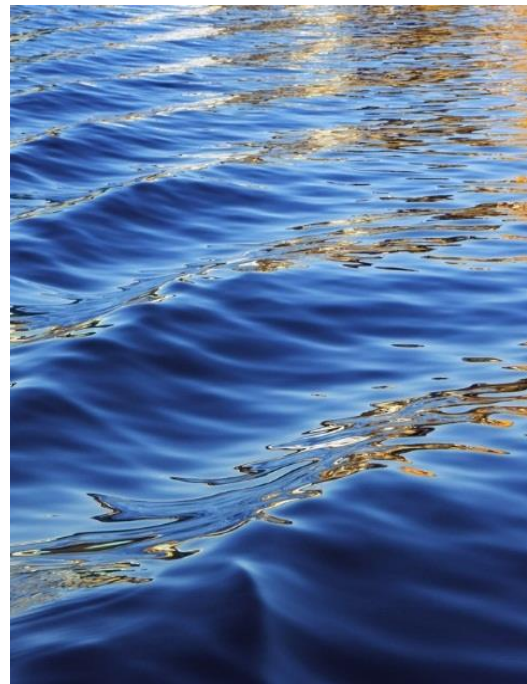
ハーモニックスカルペルの原理

- 従来の超音波の発生と同様の原理で、メスの先端を超高速（50～60kHz）に振動させることにより切開能を有し、その振動によりコラーゲンが粘土状のコアギュラムに変性し、小血管内腔を包み込み圧縮し、血液の流れを止めることにより凝固能を有する
- 電気メスに比べて周囲の組織損傷範囲が少なく、神経から3ミリ以上離せば障害は起こらないと考えられる

（大脇哲洋, 2000）



頸部小切開法

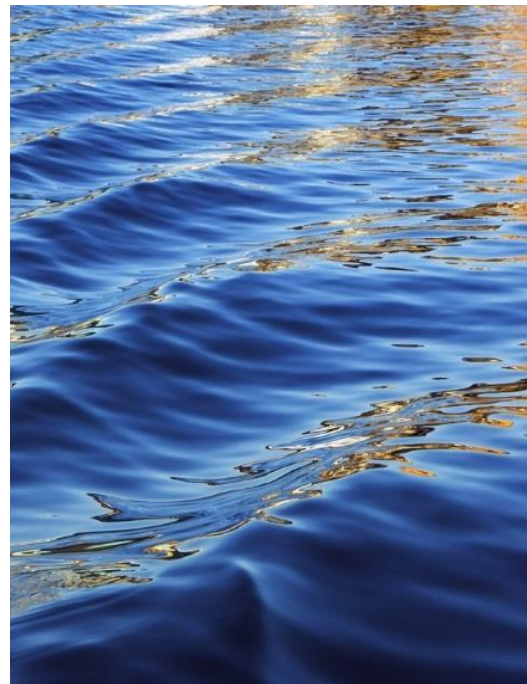


内視鏡補助頸部小切開による手術





内視鏡下甲状腺切除術



内視鏡下甲状腺切除術（VANS法）

- 内視鏡を用いることで施行
- 鎖骨より下の皮膚切開のため、傷が目立たない。
- 皮弁を鋼線で持ち上げることで視野を確保する。
- ハイビジョンモニター下のクリアな視野。
- 腹腔鏡下手術機器を用いる。

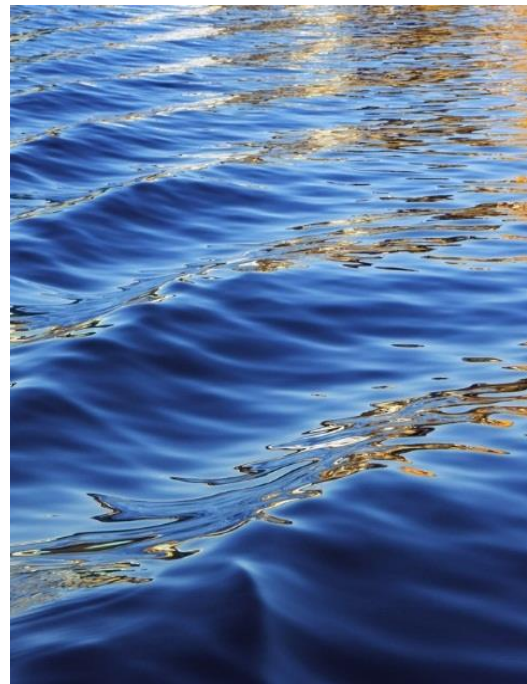
内視鏡下甲状腺切除術の患者選択

- 腫瘍径が 4 c m 以下
- 甲状腺分化癌 Stage I
- バセドウ病、小さな良性結節
- 肥満ではないこと

内視鏡下甲状腺切除術ビデオ



甲状腺のロボット手術



DaVinci



DaVinciを使用したロボット手術の長所

- 腋窩に皮切が入るため、頸部露出部に傷が残らない。

DaVinciを用いた前腋下切開による 甲状腺手術

まとめ

- 比較的最近の甲状腺悪性腫瘍に関するトピックについて述べた。
- いまだに制御困難な未分化癌や診断困難な濾胞癌についても様々な情報を集積することによって、ある程度の道筋は見えてきた。
- 甲状腺悪性腫瘍の治療の主体は手術であり、ロボット手術などを始めとした、整容的に優れた手術法が開発されてきている。